日本における網膜色素変性症の経験的危険率

田辺　歌子[1)]，藤木　慶子[1)]，早川むつ子[1)]，中島　　章[1)]，樺沢　一之[2)]
[1)]順天堂大学医学部眼科学教室，[2)]順天堂大学医学部中央電算機室

要　約

1980年から1988年までに，順天堂大学眼科に通院した網膜色素変性，378家系の家族資料にもとづき，患者の近親における本症の発現の割合（経験的危険率）を調べた．結果は次の通りである．1）同胞例の同胞に対する危険率は19%～29%である．また男性同胞の危険は女性同胞の危険の約1.7倍である．2）一般集団の劣性型保因者頻度は$\frac{0.8\sim1.7}{100}$と推定された．もし，1)の症例の結婚相手が正常者かつ他人同志であるなら，子供への危険率は0.4～0.9%である．3）親，祖父母，おじおばなど多くの患者がいる時，その症例の子供に対する危険率は，男児なら24%，女児なら30%である．4）優性型遺伝子の浸透率は0.54と推定された．したがって優性型家系内の正常者の子供に対する危険率は8.6%となる．5）X染色体性型保因者の男児に対する危険率は36%である．6）孤発例の子の危険率は1%以上である．（日眼会誌　96：231—236，1992）

キーワード：網膜色素変性，経験的危険率，遺伝相談

The Empirical Risk of Retinitis Pigmentosa in Japan

Utako Tanabe[1)], Keiko Fujiki[1)], Mutsuko Hayakawa[1)], Akira Nakajima[1)] and Kazuyuki Kabasawa[2)]
[1)]*Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine*
[2)]*Division of Information Science, Central Laboratory of Medical Sciences, Juntendo University School of Medicine*

Abstract

The empirical risk of hereditary retinitis pigmentosa (RP), was studied based on a survey of the data from 378 families with RP who were seen in Juntendo University hospital from 1980 to 1988. If the cases have had affected sibling, the empirical risk is 19% for the other siblings, and 29% if they have parental consanguinity. Moreover the risk for male siblings is about 1.7 times higher than for female siblings. The prevalence in the general population of carriers with autosomal recessive hereditary RP was calculated to be about 0.8 to 1.7 in 100 persons. If a hereditary RP case marries a normal and unrelated partner, the risk is 0.4—0.9% for their child. If a case has many affected relatives (parents, grandparents, uncles or aunt etc), the risk is 24% for a son, and 30% for a daughter. Some normal persons among autosomal dominant families with incomplete penetrance are suspected to be carriers. The rate of penetration of the autosomal dominant gene was estimated to be 0.54. Therefore, the risk is 8.6% for the children of such persons. If the carriers are among X-linked families, the risk is 36% for their son. The risk is 1% or more for children of sporadic cases. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 96 : 231—236, 1992)

Key words : Retinitis pigmentosa, Empirical risk, Genetic counseling

別刷請求先：113　文京区本郷3－1－3　順天堂大学医学部眼科学教室　田辺　歌子
（平成3年5月31日受付，平成3年7月22日改訂受理）
Reprint requests to: Utako Tanabe, M.D.　Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine.
3-1-3 Hongo, Bunkyo-ku 113, Japan
(Received May 31, 1991 and accepted in revised form July 22, 1991)

I 緒 言

遺伝性疾患の患者やその近親者は，自己の子孫に同じ病気が現れるのではないかと常に危惧している．その心配を危険率と言うような数量で表すことができるなら，子供をつくらないといったことなどで危険を回避する方法を講じることも出来よう．子孫にどのような割合で遺伝病が現れるかという遺伝的危険率を調べるには，遺伝病がどのような遺伝形式をとるかを判定しなければならない．メンデル理論にのっとっているなら理論的に危険率を算出することは容易である．網膜色素変性は常染色体優性，劣性とX染色体性の3通りの遺伝形式を持つ遺伝的異質性のある疾患であるが，遺伝形式が判っていても，集団遺伝学的解析では，理論通りの罹患者の発現が見られていない[1)2)]．さらに，患者の半数以上[1)~3)]は孤発例であり，遺伝形式を推定する手掛かりがない．このような疾患では多数の家系を集めて，本症が家族間でどのような割合で発現しているかを調べた経験的危険率が参考になる．もとより，経験的危険率は正確な数値とは言えない．しかし将来，個体の分子遺伝学的診断が行えるようになれば子孫の危険はより明確にされるであろうし，そのような時代が来るまで患者の悩みに答える一つの試みと考え，順天堂大学眼科外来患者より得た本症の家系資料を用いて，実際に経験的危険率を算出した結果を報告する．

II 資 料

1980年より1988年までの順天堂大学眼科を受診した本症患者385名，378家系を対象とし，家族歴は常に共同研究者の一人が面接によって聴き取った．資料は表1のように家族歴から両親に近親婚のない孤発例，両親に近親婚のある孤発例および両親正常で同胞にのみ罹患者のいる常染色体劣性の疑いのある家系，祖父母，親，おじおばのいずれかに罹患者のいる常染色体優性の疑いのある家系，X染色体性の家系に大別した．ただし，X染色体性の家系の一部については保因者の臨床診断により決定した．孤発例における男：女＝114：78にみられる男性の過剰と，同胞例における発症年齢において男の方が女より早いことから，これらの群にX染色体性の家系が存在する可能性もあるが，個々の症例についてX染色体性とする確実な臨床所見上，遺伝学上の証拠がないのでX染色体性の家系群には含めなかった．

III 結 果

1. 常染色体劣性型を疑う場合

常染色体劣性型の家系では，患者の同胞に本症が発現する割合である理論的分離比は25%になる．表2は発端者法により分離比 $P=\frac{R-N}{T-N}$（R：罹患者数，N：同胞群の数（発端者数），T：同胞群に含まれる子供の総数）を求めたものである．これによると発端者が男

表1 資料

（1980—1988年順天堂大学眼科外来患者）

遺伝形式	発端者の性 男	女	計	家系数	%	年齢（平均±SD）	発病年齢		いとこ婚率
1. 孤発例，近親婚なし	114	78	192	192	50.8	41.2±17.6	M 23.4±19.1 F 28.8±18.8	NS	7.8
2. 常染色体劣性の疑い							M 22.6±15.6 F 20.5±17.2	NS	
1）孤発例 近親婚あり	20	18	38	38	31.7				
2）同胞例 男性同胞罹患	22	0	22	22		45.7±13.7	M 16.8±16.7 F 25.3±20.8	*	34.1
男女又は女同胞罹患	20	41	61	60					
3. 常染色体優性の疑い									
1）片親罹患	8	15	23	21	10.8	39.3±14.3	M 24.2±17.0 F 15.8±15.5	NS	0
2）片親と祖父母のどちらか罹患	4	7	11	9					
3）祖父母のどちらか罹患	4	2	6	6		37.5±15.3			
4）おじ，おば又はどちらか罹患	2	3	5	5					
4. 1）X染色体性	20	0	20	18	4.8	21.1±13.7	M 6.1±3.3		0
2）X染色体性の疑い	2	0	2	2	0.5	24.0±18.4			
5. 形式の推定不能	4	1	5	5	1.3	32.5±13.7			
計	220	165	385	378	99.9	40.6±17.1			

M：男性，F：女性，NS：有意差なし * $p<0.05$

表2　同胞例の同胞における分離比

発端者の性	男性同胞				女性同胞			
	正常	罹患	計	分離比	正常	罹患	計	分離比
男（n＝41）	40	33	73	0.429±0.056	43	17	60	0.283±0.058
女（n＝40）	39	35	74	0.473±0.058	41	15	56	0.268±0.059

発端者の性による差：男性，女性同胞ともに有意差なし　　発端者（男）　$p<0.05$
同胞罹患の性による差：いずれも男性の罹患率が高い　　〃　（女）　$p<0.01$

表3　常染色体劣性型を疑える家系の同胞の分離比

発端者の種類（人数）	同胞		
	正常	罹患	計
近親婚ありの孤発例（n＝36）	87	0	87
同胞例（n＝81）	163	100	263
計（n＝117）	250	100	350
分離比	0.286±0.024		
理論値	0.25		
P	有意差なし		

であっても女であっても分離比には関係していない．しかし罹患同胞の性では男の方が分離比が高く，女の分離比の約1.7倍であり，姉妹より兄弟の方が危険が大きいと言える．この方法は発端者を含め2人以上罹患者のいる同胞群なので発端者の数だけ差し引いて計算した分離比は高く見積もりすぎるのかもしれない．そこで近親婚のある孤発例を加えて（表3）算出したPは0.286±0.024となり，少し高い値であるが理論値との間に有意差は認められない．この方法でも近親婚のある孤発例がすべて劣性型とは言えないし，近親婚のない孤発例の中にも劣性型が存在しうるので必ずしも正確とは言い難いが参考になる値である．

一方，同胞群は罹患同胞の数が増える程，見つけられやすいことを利用してHaldane[4]は

$$\frac{R}{p}=\Sigma\frac{sn_s}{1-q^s},\quad \frac{1}{V_p}=\frac{R}{p^2q}\Sigma\frac{s^2n_sq^{s-2}}{(1-q^s)^2}\cdots\cdots(1)$$

（$q=1-p$，R：全ての同胞群の中の（発端者を含めた）患児の総数，n_s：s人（$s\geqq 2$）からなる同胞群の数）

の式を導いている．本研究資料の孤発例のすべてと同胞例を同胞の大きさ別に罹患児の分布を示すs，r-tableを作成し（表4），（1）式を用いて計算すると，分離比P＝0.1939±0.0160となる．これは理論値0.25によく適合している（図1-1）．

表4　孤発例・同胞例の罹患分布

(s, r-table)

同胞の大きさ（s）	罹患児数（r）				
	1	2	3	4	5
1	16				
2	60	12			
3	48	15	3		
4	34	15	3	2	
5	18	12	1		
6	13	4	1	1	
7	8	2	1		
8	10	1	2	1	
9	2	1			
10	2	1			
11					1
計	211	63	11	4	1

2. 常染色性劣性型の保因者頻度

常染色体劣性遺伝子をヘテロ接合で持っている個体は表現型は正常であるが，遺伝子を子孫に伝える可能性が1/2である．したがって，本症に関係する人が結婚相手を選ぶ時，正常者の中に保因者がいる危険を考慮しなければならない．保因者頻度（表5）は一般集団の平均近交係数F，いとこ婚率C，本症の劣性型を疑われる集団の両親のいとこ婚率kより，次のDahlberg[5]の公式を用いて計算される．

$$\text{遺伝子頻度 } q=\frac{C(1-k)}{16k-15C-ck}\cdots\cdots(2)$$

一般集団中の劣性型保因者の頻度

$$2(1-F)(1-q)q\cdots\cdots(3)$$

本資料の推定出年齢は1922年～1964年にわたるが，これらの年齢分布にマッチさせた全国の平均近交係数といとこ婚率[6]はF＝0.0048，C＝0.060となる．また本資料は関東地方在住の患者が多いとも考えられるので，都市部の調査による平均近交係数といとこ婚率[5]F＝0.0023，C＝0.032を用いて，(2)(3)式より2通

表5 一般集団中の保因者頻度の推定

一般集団の近交係数F	0.0048*	0.0023**
一般集団のいとこ婚率C	0.060*	0.032
劣性型と疑われる集団のいとこ婚率k	0.341	0.341
遺伝子頻度 $q=\frac{C(1-k)}{16k-15C-Ck}$	0.0087	0.0042
保因者頻度 $2(1-F)(1-q)q$	$\frac{1.7}{100}$	$\frac{0.8}{100}$

* 今泉ら（1975）全国平均値より資料の年齢分布に合わせて加重平均をとった値
** 今泉ら（1975）Urban areaの平均値より資料の年齢分布にあわせて加重平均をとった値

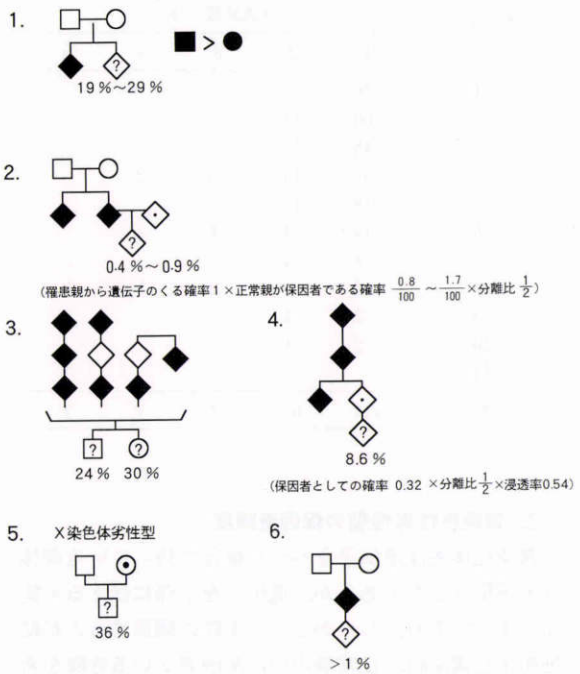

図1 資料より算出した経験的危険率のまとめ.

りの保因者頻度を求めてみる．結果は$\frac{0.8}{100}$～$\frac{1.7}{100}$となり一般集団中に100人に1人ないし2人位の保因者がいると推定された．したがって劣性型の患者が保因者と結婚するならば，その子供に本症の出現する危険率は，罹患親から遺伝子の来る確率(1)×正常親が保因者である確率($\frac{0.8}{100}$～$\frac{1.7}{100}$×分離比($\frac{1}{2}$)で計算され，0.4%～0.9%となる（図1-2）．

3. 常染色体優性型を疑う場合

常染色体優性型の疑いのある家系の中から正常者と罹患者の組み合わせの夫婦から生まれた16歳以上の子供を選び，罹患児の分離比を調べた．このような組み合わせの夫婦から生まれる子供の分離比は，理論的に正常1：罹患1と予想されるから0.5となるはずである．得られた分離比は罹患児の性による差はないが，理論値より有意に低い（表6）（図1-3）．また，現時点で得られた分離比から優性型の浸透率を$\frac{\text{罹患児}\times 2}{\text{同胞総数}}=\frac{66\times 2}{245}=0.538$（54%）以上と推定する．

4. 不完全浸透（k%）の常染色体優性型の保因者頻度

優性遺伝子を持つ個体が全て罹患者となる時は完全浸透といい，本症のように遺伝子を持つ個体の54%が罹患者となり，残りの46%は正常者となる場合を不完全浸透という．優性型と思われる家系内では正常遺伝子を持つものの割合は1/2，異常遺伝子を持ちながら正常であるものは$(1-k)\times\frac{1}{2}$である．したがって正常者の中で異常遺伝子を持つ保因者の割合は$\frac{(1-k)\times 1/2}{1/2+(1-k)\times 1/2}=\frac{1-k}{2-k}$となり，本症では約0.32（32%）と計算される．また，優性型家系内の正常者が子を持った時，本症の出現する危険率は，保因者である確率（0.32）×分離比$\frac{1}{2}$×浸透率（0.54）で計算され，8.6%となる（図1-4）．

5. X染色体性の場合

この家系の男性同胞，及び保因者と思われる女性の男児を集め，その中での男性罹患者の分離比を算出すると0.36となる（表7）（図1-5）．この値と理論値0.5の間には有意差は認められない．

6. 孤発例であった患者が罹患児を持つ頻度

16歳以上の子を持つ孤発例は72例あり，男性の発端者で，罹患男児を持つもの，女児を持つ者が各々1例ずつある．それより男性患者の子供に出現する危険率は2%，女性患者では0，孤発例全体では1%となる（表8）（図1-6）．

表6　常染色体優性型を疑える家系内の分離比（正常×罹患の子）

罹患同胞群	男			女			計		
	正常	罹患	計	正常	罹患	計	正常	罹患	計
人　数	89	28	117	90	38	128	179	66	245
分離比	0.239±0.039			0.297±0.040			0.269±0.028		
0.5との差	$p<0.01$			$p<0.01$			$p<0.01$		
浸透率	0.478			0.594			0.538		

性による差：有意差なし

1. 発端者を除いた発端者の同胞（n＝34）
2. 発端者の16歳以上の子（n＝15）
3. 祖父母のどちらか罹患のおじ，おば（n＝12）
4. 罹患おじ，おばの子（n＝13）
5. 罹患同胞の子，および孫（n＝6）
6. 罹患曽祖父の子（n＝1）

表7　X染色体劣性型の男性同胞における分離比

		分離比	期待値	P
正常同胞	32			
罹患同胞	18	0.36±0.068	0.5	有意差なし
計	50			

使用した同胞群（n＝44）

1. 初端者を除いた男性同胞
2. 罹患母方祖父を除いた祖父の男性同胞
3. 正常母方祖父の場合の母方おじ
4. 母方祖母が保因者とみなせる時の祖母の男性同胞及びその罹患同胞の孫
5. 母方祖父罹患の場合の母方おばの男児

IV　考　按

本症が遺伝形式によってどのように発現するかを調べた分離比分析には，著者[1]の病院外来患者および盲学校生徒の資料を用いた常染色体劣性型の分離比0.1601±0.0181，0.1233±0.0127，同優性型の0.3200±0.0933，0.2143±0.0755，および松永ら[2]の病院受診患者資料から同じく劣性型0.143±0.023，優性型男児の0.159，女児の0.289などの値が報告されている．0.3200±0.0933を除いて，いずれも理論値より有意に低い値である．松永ら[2]はその理由としてアンケート法による資料であり未確認，未発症の例が含まれる可能性が高いことをあげている．さらに遺伝相談にそなえ，性による発症の差や発症年齢分布を考慮に入れた分離比の検討，浸透率の推定等の再検討を強調している．

本研究では未確認の例を無くすための努力として家族歴を聴き取るにあたって，特定のスタッフが遺伝情報，臨床症状を念頭におきながら入念に対応している．その結果，常染色体劣性遺伝，X染色体性遺伝では理論値に適合した分離比が得られたが，優性遺伝ではこれまでの報告と同じように有意に低い値になっている．その理由を考えてみたい．発症年齢に関する早川ら[7]の報告では，30～39歳で，常染色体優性型全症例の約90%，劣性型は約80%が発症しており，13～19歳では優性型の約55%，劣性型の約60%が発症している．本研究資料の平均年齢は約40歳であるから，発端者の同胞を検討することによって得た劣性型の分離比は未発症者が20%位いる状態での値を示している．一方，優性型では発端者の子供を検討しているので，16歳以

表8　孤発例の子どもの再発危険率

発端者	16歳以上の男児				16歳以上の女児				計			
	正常	罹患	計	頻度	正常	罹患	計	頻度	正常	罹患	計	頻度
男（n＝38）	53	1	54	0.019±0.019	44	1	45	0.022±0.022	97	2	99	0.020±0.014
女（n＝34）	40	0	40	—	39	0	39	—	79	0	79	—
計（n＝72）	93	1	94	0.11±0.011	83	1	84	0.012±0.012	176	2	178	0.011±0.012

上の子供と限ってはいるけれど，未発症者の存在が劣性型よりは多いはずで，分離比を低くさせる原因となっているのであろう．このことから浸透率54%と言うのは本症優性遺伝子の最低値を示していると考えたい．同じことが孤発例における子供に対する危険率にも当てはまる．松永ら[2]は男性患者の子の危険率は2%，女性患者の子のそれは5%と報告し，本研究よりは上回るが未発症の子の存在が考えられ，これも最低値と言える．

常染色体劣性型の分離比において，男性同胞の罹患者が女性同胞より有意に高い値であることからX染色体性の存在を疑える．しかし，発端者が男性であっても女性であっても，この傾向が変わっていないことから推計学的にはX染色体性の混入はあるとしても少数であろう．むしろ，男性の発症年齢（表1）が女性より早いことによるものと思われる．優性型においては性による発症の差は認められていない．

本症の常染色体劣性型とX染色体性の場合はほぼ理論通りの分離比を示している．しかし，優性型が完全浸透かどうか，また孤発例にそれぞれの遺伝形式がどのような割合で存在しているか，劣性型における分離比がなぜ男に高いのかという点については，子供の年齢が40歳以上であるような高年齢の資料を分析するか，または，本研究の将来における追跡調査が可能であれば理論通りの遺伝現象が起きているかどうか明らかになるであろう．

本研究要旨は第43回日本臨床眼科学会グループディスカッション地域予防眼科において発表した．稿を終えるにあたり，貴重な御教示，御校閲を賜りました順天堂大学医学部眼科学教室，金井　淳教授に深謝申し上げます．

文　献

1) **田辺歌子**：網膜色素変性症の遺伝学的考察．Jpn J Hum Genet 16：119—153, 1972.
2) **松永　英，林　月容**：網膜色素変性症の遺伝学的研究．厚生省特定疾患網膜色素変性症調査研究班，昭和51年度研究報告書，119—125, 1977.
3) **Jay B**：On the heredity of retinitis pimentosa. Br J Ophthalmol 66：405—416, 1982.
4) **Haldane JBS**：A test for homogeneity of records of familial abnormalities. Annals Eugenics 14：339—341, 1949.
5) **Dahlberg G**：Mathematical Methods for Population Genetics. Interscience London, 1948.
6) **Imaizumi Y, Shinozaki N, Aoki H**：Imbreeding in Japan：Results of a nation-wide study. Jpn J Hum Genet 20：91—107, 1975.
7) **早川むつ子，藤木慶子，田辺歌子**，他：原発性定型網膜色素変性症の遺伝的異質性と臨床像に関する検討．臨眼　44：1096—1097, 1990.